

Nyhetsbulletin

nr. 1/ 2014 årgang 19

Referansegruppen for
Nasjonal kompetansetjeneste
for bevegelsesforstyrrelser

www.sus.no/nkb

Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB)

Stavanger Universitetssjukehus

Postboks 8100

4068 Stavanger

ISSN 1892-9699 (trykt utg.) ISSN 1891-8786 (online)



Miljømerket trykksak 241 749 – Erik Tanche Nilssen AS

Leder

For første gang utgis Nyhetsbulletinen av Referansegruppen til NKB og ikke «Interessegruppen for Parkinsons sykdom i Norge». Dette er et resultat av at Interessegruppen nå er nedlagt. På grunn av dette er det meningen at deler av arbeidet til Interessegruppen skal overtas av Normodis. Under Parkinsonseminaret på Nevrodagene vil det bli foreslått et styre og vedtekter for Normodis. I dette nummeret av Nyhetsbulletinen omtaler Mathias Toft hva Normodis skal være og kan bli.

Årets hovedkongress som arrangeres av MDS, foregår i Stockholm. Det skal i den forbindelse arrangeres to satellittsymposier. Det ene av disse skal foregå i Tromsø og arrangeres av Universitetet i Oslo, Universitetet i Tromsø og ScandMODIS. Dette bør bli et godt og viktig møte med mange kjente foredragsholdere. Espen Dietrichs og Sein Ivar Bekkelund er sentrale i organiseringen og gir informasjon om symposiet.

For mange av oss er det en utfordring å gi gode råd om hvordan Parkinson medisinene skal håndteres i forbindelse med at våre pasienter trenger kirurgiske inngrep. Ole-Bjørn Tysnes har satt seg inn i litteraturen og gir i denne utgaven råd om dette.

Mutasjoner i GBA-genet har fått økende oppmerksomhet i Parkinsonforskningen og noen tror at Parkinsons sykdom er en sykdom som skyldes patologisk lysosom aktivitet. Kristoffer Haugarvoll beskriver status for denne forskningen.

«Alle» vet at parkinsonpasienter blir skjeve, men hvordan og hvorfor er mer ukjent. Antonie Beiske omtaler «Pisa-syndromet» ved parkinsonisme og Espen Dietrichs tar for seg begrepet camptocormia (håper jeg har skrevet det riktig) i denne utgaven av Nyhetsbulletinen.

God lesning!

Jan Petter Larsen

Professor/Forskningssjef NKB
Stavanger Universitetssykehus

VÅR FORPLIKTELSE TIL Å BIDRA



Gjennom å kombinere vitenskap, bred kompetanse og stort engasjement ønsker vi å levere innovative produkter og løsninger som hjelper mennesker med alvorlige helseplager, slik som Parkinsons sykdom.

AbbVie – vi arbeider for en friskere verden

Nyhetsbulletin

nr. 1 / 2014

Innhold

| | |
|---|----|
| Leder | 2 |
| Ny forening for bevegelsesforstyrrelser | 6 |
| Advanced Parkinson's Disease under the Midnight Sun | 8 |
| Medisinering av Parkinson- pasienter som trenger kirurgisk behandling i generell anestesi | 10 |
| Glucosidase, beta, acid (GBA)- genmutasjoner og risiko for Parkinson sykdom | 12 |
| "PISA-syndrom" ved Parkinsonisme. Kan det reverseres? | 14 |
| Hva er camptocormia? | 18 |

Ny forening for bevegelsesforstyrrelser

Mathias Toft
Overlege, PhD
Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus

Interessegruppen for Parkinsons sykdom i Norge har i mange år vært en uformell gruppe bestående av nevrologer fra de større sykehusene med spesiell interesse for Parkinsons sykdom. Gruppen har nå tatt initiativ til stiftelse av en egen forening for bevegelsesforstyrrelser – Normodis. Stiftelsesmøtet finner sted under Nevrodagene i mars.

Begge våre skandinaviske naboland har egne foreninger for bevegelsesforstyrrelser, henholdsvis Swemodis og Danmodis. I Norge har det ikke eksistert en slik organisasjon, men Interessegruppen for Parkinsons sykdom har utført noen av de samme oppgavene i Norge. Gruppen har imidlertid nå tatt initiativ til stiftelse av en forening for bevegelsesforstyrrelser.

Stiftelsesmøtet fant sted under Nevrodagene i mars. Forslaget var å stifte Norsk forening for Parkinsons sykdom og bevegelsesforstyrrelser, internasjonalt betegnet Norwegian Parkinson and Movement Disorders Society (Normodis). Dette navnet er analogt med navnet til organisasjonen International Parkinson and Movement Disorder Society. Det vil trolig være naturlig å etter hvert ta sikte på å bli assosiert med denne internasjonale organisasjonen.

Formålet med foreningen vil være å fremme forskning, behandling og informasjon om Parkinsons sykdom og andre bevegelsesforstyrrelser. Noe av hensikten med å stifte en ny organisasjon er å inspirere til forskning innenfor alle aspekter av bevegelsesforstyrrelser, samt å skape et forum for utveksling av norske og utenlandske forskningsresultater og erfaringer ved å arrangere møter, kurs, seminarer og liknende.

Foreningen vil arbeide med å fremme kunnskap om bevegelsesforstyrrelser blant leger, øvrig helsepersonell og i allmennheten. Moderne forskning er avhengig av samarbeid og Normodis kan være et forum som bidrar til nye forskningsprosjekter om bevegelsesforstyrrelser. Tanken er også at foreningens organer vil bidra til utarbeidelse av behandlingsanbefalinger.

Det foreslås at både leger og annet helsepersonell som har interesse for det kan bli medlemmer av foreningen. Virksomheter, institusjoner og organisasjoner med interesse for foreningens formål og arbeid kan bli støttemedlemmer. På stiftelsesmøtet ble det valgt et styre, fastsatt kontingent og andre vedtekter. Målsetningen er at dette skal bli en aktiv organisasjon i årene som kommer.

**For mer informasjon om
medlemsskap i Normodis,
ta kontakt med leder Mathias Toft –**

e-post: mathias.toft@gmail.com



c Azilect Teva

MAO-B-hemmer • ATC-nr.: N04B D02

T **TABLETTER 1 mg:** Hver tablett inneholder 1 mg rasaglinmesilat tilsv. rasaglin 1 mg, hjelpestoffer. **INDIKASJONER:** Behandling av Parkinsons sykdom, som monoterapi (uten levodopa) eller som tilleggshandling (med levodopa) hos pasienter med doseavhengige fluktusjoner. **DOSERING:** 1 mg 1 gang daglig med eller uten levodopa. Kan tas med eller uten mat. **Eldre:** Dosejustering er ikke nødvendig. **Barn og unge (<18 år):** Sikkerhet og effekt er ikke undersøkt, og anbefales derfor ikke. **Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering er ikke nødvendig. **KONTRAINDIKASJONER:** Overfølsomhet for noen av innholdstoffene. Samtidig behandling med andre monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere, inkl. reseptfrie legemidler og naturmidler, f.eks. johannesurt) eller petidin. Det må gå minst 14 dager mellom seponering av rasaglin og til behandling med MAO-hemmere eller petidin påbegynnes. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. **FORSIKTIGHETSREGLER:** Samtidig bruk av fluoksetin eller fluvoxamin bør unngås. Det bør gå minst 5 uker fra seponering av fluoksetin og til behandling med rasaglin påbegynnes. Det bør gå minst 14 dager mellom seponering av rasaglin og til behandling med fluoksetin eller fluvoxamin påbegynnes. Samtidig bruk av deksketorofan eller sympatomimetika, som finnes i nasale og orale slimhinneavsvellende midler eller forkjølelsemidler som inneholder efedrin eller pseudoefedrin, anbefales ikke. Forsiktighet bør utvises når behandling påbegynnes ved lett nedsatt leverfunksjon. Bør unngås ved moderat nedsatt leverfunksjon. Hvis pasientens tilstand forverres fra mild til moderat nedsatt leverfunksjon bør rasaglinbehandling avsluttes. **INTERAKSJONER:** Interaksjon ved samtidig bruk av MAO-hemmere (inkl. reseptfrie legemidler og naturmidler, f.eks. johannesurt) og fluoksetin, fluvoxamin, sympatomimetika, deksketorofan, SSRI, SNRI, trisykliske og tetrasykliske antidepressiver. Fordi rasaglin har MAO-hemmende effekt, bør antidepressiver gis med forsiktighet. Samtidig administrering av ciprofloksacin (CYP 1A2-hemmer) øker AUC av rasaglin med 83%. Potente CYP 1A2-hemmere kan påvirke plasmanivået av rasaglin og bør administreres med forsiktighet. Risiko for at plasmanivået av rasaglin hos røykere kan bli nedsatt, pga. induksjon av CYP 1A2. Ved samtidig bruk av entakapon øker clearance for rasaglin med 28%. **GRAVIDITET/AMMING:** *Overgang i placenta:* Kliniske data for eksponering under graviditet er ikke tilgjengelig. Forsiktighet anbefales ved bruk til gravide. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Eksperimentelle data indikerer hemming av prolaktinsekresjonen, og melkeproduksjonen kan derfor hemmes. Forsiktighet anbefales når preparatet gis til ammende. **BIVIRKNINGER:** *Svært vanlige (≥1/10):* Nevrologiske: Hodepine (monoterapi), dyskinesi (kombinasjonsbehandling). *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Leukopeni. Gastrointestinale: Flatulens, buksmerter, forstoppelse, kvalme, oppkast, munntørhet. Hjerte/kar: Angina pectoris, ortostatisk hypotensjon. Hud: Dermatitt, utslett. Immunsystemet: Allergi. Infeksiøse: Influensa. Luftveier: Rhinitt. Muskelskjelettsystemet: Muskel- og skjelettsmerter, nakkesmerter, artritt, artralgi. Nevrologiske: Dystoni, karpaltunnelsyndrom, balanseforstyrrelse. Nyre/urinveier: Vannlatingsbesvær. Psykiske: Depresjon, hallusinasjoner, unormale drømmer. Stoffsifteternæringer: Redusert appetitt. Svulster/cyster: Hudkreft. Øre: Vertigo. Øye: Konjunktivitt. Øvrige: Feber, ubehag, redusert vekt, fall. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Hjerteinfarkt. Hud: Vesikulobulløst utslett. Nevrologiske: Cerebrovaskulær hendelse. Psykiske: Forvirring. *Rapportert etter markedsføring:* Tilfeller av serotoninerg syndrom med agitasjon, forvirring, stivhet, feber og muskeltrekninger hos pasienter samtidig behandlet med antidepressiver/SNRI. Tilfeller av økt blodtrykk, inkl. sjeldne tilfeller av hypertensive kriser forbundet med inntak av en ukjent mengde tyraminrik mat, og ett tilfelle av økt blodtrykk hos en pasient som samtidig brukte karkontraherende øyedråper med tetrahydrozolinhydroklorid. **OVERDOSERING/FORGIFTNING:** *Symptomer:* Symptomer rapportert etter doser fra 3 mg til 100 mg inkl. dysfori, hypomani, hypertensive kriser og serotoninerg syndrom. Overdose kan være forbundet med signifikant hemming av både MAO-A og MAO-B. I en enkelt-dose-studie fikk friske 20 mg/dag og i en 10-dagers studie fikk friske 10 mg/dag. Bivirkningene var milde til moderate og ikke relatert til rasaglinbehandling. I en dosefinnende studie av pasienter på kronisk levodopabehandling som ble behandlet med rasaglin 10 mg/dag, er det rapportert uønskede hjerte-karreaksjoner (inkl. hypertensjon og postural hypotensjon) som forsvant etter avsluttet behandling. Disse symptomene kan ligne de en ser med ikke-selektive MAO-hemmere. Intet spesifikt antidot. *Behandling:* Pasienten overvåkes, og nødvendig symptomatisk og støttende behandling gis. Se Giftinformasjonens anbefalinger N04B D02. **EGENSKAPER:** *Klassifisering:* Selektiv MAO-B-hemmer. *Virkningsmekanisme:* Potent, irreversibel selektiv MAO-B-hemmer som kan gi økt ekstracellulært nivå av dopamin i striatum. Det forhøyde dopaminnivået, og derved den økte dopaminerge aktiviteten, er sannsynligvis årsaken til effektene på dopaminerg motorisk dysfunksjon. *Absorpsjon:* Raskt, C_{max} etter ca. 0,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet 36%. *Proteinbinding:* Plasmaproteinbinding ca. 60-70%. *Fordeling:* Gjennomsnittlig distribusjonsvolum 243 liter. *Halveringstid:* Terminal halveringstid 0,6-2 timer. *Metabolisme:* Nesten fullstendig i leveren via CYP 1A2. Rasaglin metaboliseres ved N-dealkylering og/eller hydroksylering til 1-aminoindan, 3-hydroxy-N-propargyl-1-aminoindan og 3-hydroxy-1-aminoindan. *Utskillelse:* Primært via urin (62,6%), sekundært via feces (21,8%). Total utskillelse (84,4%) etter 38 dager. <1% skilles ut uforandret i urin. **PAKNINGER OG PRISER:** 28 stk. kr 884,00. 112 stk. kr 3412,30.

T: Refusjonsberettiget bruk: Behandling av Parkinsons sykdom, som tilleggshandling (med levodopa) hos pasienter med doseavhengige fluktusjoner. *Refusjonskode: ICPC: N87 Parkinsons sykdom/ICD: G20 Parkinsons sykdom. Vilkår nr 44:* Refusjon gis kun i kombinasjon med levodopa/dekarboksylosehemmer hos pasienter med fluktuerende Parkinsons sykdom og motoriske "end-of-dose"-fluktusjoner som ikke kan stabiliseres med levodopa/dekarboksylosehemmer. Sist endret: 18.01.2011. Priser pr. 21.01.2014.

*) Rascol O et al. Lancet 2005;365:947-54

Mer ON
Mindre OFF*

En daglig
AZILECT[®]
rasaglin

TEVA
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

Lundbeck 

H. Lundbeck AS • Strandveien 15 b
Postboks 361, 1326 Lysaker
Tel.: 91 300 800 • Fax: 67 53 77 07 • www.lundbeck.no

www.azilect.no

Advanced Parkinson's Disease under the Midnight Sun

Professor Espen Dietrichs¹ og professor Svein Ivar Bekkelund²

¹Neurologisk avdeling, Oslo universitetssykehus

²Neurologisk avdeling, Universitetssykehuset i Nord-Norge



Vi har lyktes i å få en rekke av Europas fremste Parkinson-spesialister til å samles til et post-MDS-kongress satellitt-symposium i Tromsø og på Sommarøy 13-15/6 2014. Tanken er å gi en full oppdatering på behandling av langtkommet Parkinsons sykdom. Vi kan ta imot drøyt 100 deltagere og håper på å få til et både faglig og sosialt fremragende møte i unike omgivelser.

Møtet arrangeres av Universitetet i Oslo, Universitetet i Tromsø og ScandMODIS. Siden hovedkongressen til MDS er i Stockholm 8-12/6,

har ScandMODIS planlagt ett satellitt-møte i Danmark (neuroimaging i København) før hovedkongressen, og ett satellitt-møte (dette) i Norge etter hovedkongressen. Det er ikke nødvendig å delta på hovedkongressen for å være med på satellitt-møte(r).

Vi starter på Universitetet i Tromsø fredag kl. 16:00. Påmeldingen dekker både møtedeltagelsen, transport til Sommarøy etter fredagssesjonen, full kost og losji på Sommarøy fra fredag aften til søndag formiddag, og transport tilbake til Tromsø på søndag etter frokost/lunsj.



Photo: Bård Løkeir © Destinasjon Tromsø

Fredag 13. Juni på Universitetet i Tromsø:

Neurology in the Arctic – Espen Dietrichs, Oslo/Svein Ivar Bekkelund, Tromsø

PD – symptoms and progression. Jan Petter Larsen, Stavanger

PD – medical treatment. Eduardo Tolosa, Barcelona

PD – motor fluctuations. Werner Poewe, Innsbruck

Dopa dysregulation. Andrew Lees, London

Lørdag 14. Juni på Sommarøy Arctic Hotel:

PD – non-motor problems. Ray Chaudury, London

Treatment of non-motor problems in PD. Olivier Rascol, Toulouse

PD – psychiatric and cognitive problems. Dag Aarsland, Stavanger/Stockholm

Apomorphine pump. Indications and contraindications. Regina Katzenschlager, Vienna

Apomorphine pump. Practical organization. Tove Henriksen, Copenhagen

LCIG. Indications and contraindications. Per Odin, Lund/Bremerhaven

LCIG. Practical organization. Angelo Antonini, Venice

DBS. Indications and contraindications. Jens Volkmann, Würzburg

DBS. Long term outcome. Mathias Toft, Oslo

Selection of advanced therapy I. Karen Østergaard, Århus

Selection of advanced therapy II. Jan Aasly, Trondheim

Multidisciplinary patient evaluation. Inger Marie Skogseid, Oslo

Camptocormia and possible treatments. Günther Deuschl, Kiel

Is there a future for cell therapy? Håkan Widner, Lund

What is in the pipeline? Wolfgang Oertel, Marburg

Final reflections. Espen Dietrichs, Oslo

Universitetet i Oslo, Universitetet i Tromsø og ScandMODIS ønsker alle interesserte velkommen til å ta del i “Advanced Parkinson’s Disease under the Midnight Sun”!

**For nærmere informasjon og påmelding,
se www.advanced-pd.no**

Medisinering av Parkinsonpasienter som trenger kirurgisk behandling i generell anestesi

Ole-Bjørn Tysnes

Professor

Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

En tilbakevendende problemstilling ved oppfølging av pasienter med Parkinsons sykdom (PS) er hvordan pasienter med PS skal medisineres i forbindelse med behov for kirurgiske inngrep som må utføres i generell anestesi. Så vel akutte som elektive problemstillinger er aktuelle. Pasienter skal faste før kirurgiske inngrep og ved en rekke operative inngrep vil det foreligge kortere eller lengre gastrostase i etterkant av inngrepet. Dette representerer en utfordring i forhold til medisineringen av pasientens PS. I tillegg til at pasientene kan oppleve motoriske og mentale off symptomer i etterkant av inngrepet, kan de også ha risiko for mer alvorlige tilstander som malignt nevroleptika syndrom.

Gjennomgang av aktuell litteratur viser at det ikke finnes noe generell konsensus på dette området. Det foreligger ingen randomiserte studier som sier at PS pasienter skal ha spesielle former for anestesi og det foreligger heller ikke kontrollerte studier knyttet til parkinsonmedikasjonen under og etter det operative inngrepet. Et arbeid fra 2002(1) gjennomgår anestesityper og problemer ved operative inngrep på PS pasienter. Det understrekes at en skal unngå generell anestesi og benytte regional anestesi så langt som mulig. Alle medikamenter med mulig antidopaminerge effekter bør unngås eller benyttes med forsiktighet (antipsykotiske medikamenter og antiemetika). En må ta stilling til om det operative inngrepet fører til gastrostase. Hvis ikke kan pasientens faste parkinsonmedikamenter gis tett inntil det operative inngrepet og kort tid etterpå. Et arbeid representerer et åpent studium hvor en har erstattet den perorale dopaminerge medikasjon med en transdermal dopaminagonist (rotigotin) (2).

En benyttet levodopaekvivalente doser (3) ved beregning av rotigotin dosen. 14 pasienter inngikk i studiet. Levodopadosene preoperativt varierte fra 100 til 1400mg per dag. Rotigotin dosene peroperativt varierte fra 2 til 16 mg per dag. Max dosen på 16mg ble benyttet på levodopaekvivalente doser fra 700mg og oppover. Pasientene benyttet rotigotin fra 1 til 5 dager. De fleste pasientene kunne gå tilbake til den preoperative medikasjonen et døgn postoperativt. Nevrolog, anestesilege og pasient ble intervjuet om erfaringene med medikamentomleggingen, og erfaringene var klart positive. Både pasienter og nevrolog opplevde at de parkinsonistiske symptomer ble bra kontrollerte gjennom det operative inngrepet og i den postoperative fasen. En pasient utviklet hallusinasjoner. Ingen andre alvorlige bivirkninger som kunne knyttes til medikamentomleggingen ble rapportert.

Som det fremgår foreligger det lite data som kan gi konkrete råd om hvordan vi som nevrologer kan gi råd til anestesileger og kirurger i forbindelse med operative inngrep og behov for generell anestesi ved PS. Jeg har selv hatt erfaring med å anbefale rotigotin gjennom det operative inngrepet og mine erfaringer er på linje med arbeidet til Wüllner og medarbeidere [2]. Ved beregning av levodopaekvivalent dose kan benyttes: standard levodopa x 1, levodopa depot preparater x 0,75, pramipexol (salt) x 100, ropinirol x 20, cabergolin x 50, selegelin x 10 og rasagilin x 100. Ved bruk av entacapon sammen med levodopa legges 33% til levodopadosen. Jeg vil anbefale 8 mg rotigotin til pasienter med levodopaekvivalent dose på 400 mg daglig og max dosen på 16mg rotigotin ved levodopaekvivalente doser på 800mg per dag eller mer.

Referanser

1. Nicholson, G., A.C. Pereira, and G.M. Hall, Parkinson's disease and anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2002. **89**(6): p. 904-16.
2. Wullner, U., et al., Transdermal rotigotine for the perioperative management of Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 2010. **117**(7): p. 855-9.
3. Hobson, D.E., et al., Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA*, 2002. **287**(4): p. 455-63.

Glucosidase, beta, acid (GBA)-genmutasjonar og risiko for Parkinson sjukdom

Kristoffer Haugarvoll

Overlege, PhD

Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus

Glucosidase, beta, acid (GBA) genet er tidlegare kjend som -glucoceribrosidase. GBA genet kodar for det lysosomale enzymet glucosylceramidase/-glucocerebrosidase. Recessive mutasjonar, dvs. mutasjonar i begge genkopiar (homozygote eller compound heterozygote), i GBA-genet forårsakar Gaucher sjukdom. Gaucher sjukdom er ein lysosomal lagringssjukdom med glykolipidakku-mulering i celler og einskilde organ. Klinisk ser ein mellom anna fatigue, anemi, lave blodplater, beinaffeksjon og forstørring av lever og milt. Nevrologiske symptom, inkludert epilepsi førekjem også ved Gaucher sjukdom, særleg type 2 og 3. Medan Gaucher sjukdom type 1 vanlegvis ikkje har nevrologisk sjukdom og eit meir beningt forløp som difor ikkje alltid vert diagnostiserte. Assosiasjonen med parkinsonisme var initialt oppdaga avdi einskilde Gaucher sjukdom type 1 pasientar, med recessive GBA-mutasjonar, utvikla parkinsonisme (1). I patologiske undersøkingar av pasientar med Gaucher sjukdom og parkinsonisme vart det funnen Lewy-lekamar og celletap av dopaminerge celler i substantia nigra, slik ein òg finn ved sporadisk Parkinson sjukdom. Desse observasjonane førde til at assosiasjonen mellom GBA-mutasjonar og Parkinson sjukdom har blitt studert i meir detalj. Studiar dei seinare år har synt at heterozygote GBA-mutasjonar (dvs. mutasjon i ein genkopi) er assosiert med auka risiko for å utvikle Parkinson sjukdom (Parkinson sjukdom). Denne assosiasjonen er no funnen i fleire populasjonar verda rundt, men forekomsten varierer sterkt mellom ulike folkeslag. GBA-mutasjonar er særleg hyppig i den Ashkenazi jødiske populasjonen (2). Ein internasjonal studie med kohortar frå 16 senter, vart det funne heterozygote GBA-mutasjonar hjå 15% av Ashkenazi jødiske Parkinsonpasientar, medan 6% av kontrollindivid i denne folkegruppa hadde slike mutasjonar (3).

Dei to hyppigaste GBA-mutasjonane (p.L444P og p.N370S) vart funnen i 3% av Parkinsonpasientar av ikkje-Ashkenazi opphav, medan mindre enn 1% av kontrollindivid hadde desse mutasjonane. Ved fullsekvensering av GBA-genet i non-Ashkenazi populasjonar vart det funnen heterozygote GBA-mutasjonar hjå 7% av Parkinsonpasientane, dette syner at genet må sekvenserast for å oppdage alle mutasjonar (3). Samla odds ratio for alle GBA-mutasjonar hjå Parkinsonpasientar versus kontrollar var 5,4. Denne og fleire andre studiar har stadfesta GBA-mutasjonar som ein viktig risikofaktor for Parkinson sjukdom. Studien av Sidransky et al. inkluderte også 311 pasientar og 473 kontrollindivid frå Midt-Noreg (3). Heterozygote GBA-mutasjonar (p.L444P og p.N370S) vart funnen i 2% av norske pasientar, men ikkje statistisk signifikant hyppigare enn i kontrollindivid. Ein klart auka risiko for Parkinson sjukdom hjå pasientar med heterozygote GBA-mutasjonar er altså godt dokumentert i fleire studiar internasjonalt, men i Noreg er bærarfrekvensen låg for desse risikofaktorane.

Det føreligg fleire studiar som har undersøkt dei kliniske karakteristika ved GBA-assosiert Parkinson sjukdom. Funn frå desse tyder på at det er nokre skilnader mellom GBA-assosiert Parkinson sjukdom og sporadisk Parkinson sjukdom (2). Debutalderen for GBA-assosiert Parkinson sjukdom ser ut til å vere noko yngre (i snitt om lag 55 år) enn for sporadisk Parkinson sjukdom. Levodopa responsen er ofte god, men kan i somme tilfelle vere dårlegare enn ved sporadisk Parkinson sjukdom. Studiar tyder på at GBA-assosiert Parkinson sjukdom oftare debuterer med akinetisk-rigide symptom og at kognitiv sviikt kanskje opptrer tidlegare ved GBA-assosiert Parkinson sjukdom. Det er og skilnad mellom dei ulike GBA-mutasjonane og risiko for Parkinson

sjukdom. Nokre mutasjonar har ein mindre effekt på enzymet sin funksjon (t.d. p.N370S) medan andre har meir alvorlege funksjonell effekt på enzymet sin aktivitet (t.d. p.L444P). Mutasjonar som hemmar enzymaktiviteten kraftigare ser ut til å virke som sterkare risikofaktorar for Parkinson sjukdom [2].

Vanlegvis fører recessive mutasjonar berre til sjukdom når begge genkopiar har mutasjon, og asymptotiske bærarar har ikkje auka risiko for sjukdom. Assosiasjonen mellom heterozygote GBA-mutasjonar og Parkinson sjukdom er difor noko overraskande. Dei molekylære mekanismene som ligg bak er ukjende. Det føreligg eksperimentelle data som tyder på at både tap av glucosylceramidase enzymfunksjon og toksisk auke av glucosylceramidase enzymfunksjon kan spele ei rolle.

Referanser

1. Neudorfer, O., et al., Occurrence of Parkinson's syndrome in type I Gaucher disease. *QJM*, 1996. **89**(9): p. 691-4.
2. Swan, M. and R. Saunders-Pullman, The association between beta-glucocerebrosidase mutations and parkinsonism. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013. **13**(8): p. 368.
3. Sidransky, E., et al., Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2009. **361**(17): p. 1651-61.

”PISA-syndrom” ved Parkinsonisme.

Kan det reverseres?

Antonie Giæver Beiske
daglig leder, nevrolog, PhD
MS-senteret Hakadal

Den svenske nevrologen K Eckbom har fått æren av å være den første som beskrev Pisa-syndromet i 1972. Han rapporterte om en tilstand preget av trunkal dystoni, pleurothotonus, med lateral fleksjon av trunkus kombinert med en aksial rotasjon.

Eckboms tre tilfeller var alle eldre, demente som ble behandlet med vanlige neuroleptika. Ingen av dem hadde parkinsonisme. Senere er kasuistikker tilkommet hvor en rekke andre medikamenter er angitt som utløsende. Tricykliske, så vel som SSRI, antidepressiva, cholinesterasehemmere, antiemetika og også lithium er referert i litteraturen. En ubalanse i det cholinerge-dopaminerge system har vært diskutert som årsak, og lenge ble Pisa-syndromet oppfattet som en ren medikamentutløst tilstand.

Pisa-syndromet er også rapportert uten påviselig medisinerings som utløsende faktor. Både ved Alzheimers sykdom, Lewy-body demens og multippel system atrofi, Parkinsons sykdom (PS), og også et tilfelle av idiopatisk Pisa-syndrom er publisert. Sistnevnte reverserte etter behandling med et anti-kolinergikum.

Den velkjente, enkle tegningen av en mannlig person med langtkommet PS av Sir William Richard Gowers (engelsk nevrolog, 1845–1915) viser også en tydelig lateral fleksjon av overkroppen. Om dette er en skoliose eller et reelt Pisa syndrom er uvisst, medikamentutløst er det ikke.

I tidlige stadier av Pisa-syndrom reagerer ofte ikke pasientene på skjevheten. Det begynner gjerne med at de siger over til en side når de sitter, med tilsvarende lateral fleksjon under gange. Det typiske er at skjevheten forsvinner i liggende, forskjellig fra en fiksert skoliose. Flere forfattere har publisert forslag til diagnostiske kriterier for Pisa-syndromet for også

å kunne avgrense det fra en skoliotisk lateral fleksjon. Det synes å herske enighet om at skoliose-diagnose ved PS skal bekreftes radiologisk.

Når det gjelder kriteriene for Pisa-diagnosen diskuteres det derimot hvorvidt den laterale fleksjon i stående skal være 10 eller 15 grader av trunkus, likeså hvorvidt EMG skal være utført for å vise pågående aktivitet i aktuell lumbar- muskulatur (1). Dels fordi årsaken ikke nødvendigvis kun må være dyston, og dels fordi man ikke synes at EMG-undersøkelse må være en forutsetning for å stille en klinisk diagnose (2).

I en publikasjon fra 2009 (3) beskrives åtte kasuistikker hvor Pisa-syndromet oppstod hos personer med PS i løpet av 8-26 uker etter endring av medisinerings for PS. Ved å gå tilbake til medisinerings før Pisa-syndromet inntraff, var syndromet reversibelt.

Pisa-syndromet ved PS kan dermed være en komplikasjon relatert til grunnsykdommen, men også medikamentindusert. Uansett årsak kan resultatet arte seg klinisk likt og kan i begge tilfeller føre til en kronisk irreversibel tilstand.

Dersom man ikke overveier om syndromet er medikamentutløst, kan muligheten for tilbakegang av en tilstand som kan være smertefull og medføre dyspnoe, ustøhet og fall, før den er blitt kronisk og irreversibel, spoleses.

Den form for Pisa-syndrom ved PS som klart lettest lar seg reversere, er nettopp den hvor syndromet oppsto i tilknytning til ny eller endret dosering for PS. Oppfølging for å oppdage Pisa-syndrom etter medisinerings av PS eller justering av medisinen, kan være avgjørende. Den akutte, subakutte, tilstand kan

uoppdaget og ubehandlet gli over i en kronisk, ikke reversibel form.

I en liten publikasjon fra 2010 (4) refereres det til et tilfelle med vellykket Botulinum toxin behandling kombinert med et rehabiliteringsprogram av Pisa syndrom ved PS. Forfatterne anbefaler denne terapi uavhengig av pathogenese. Bonanni og medarbeidere (1) gjennomførte allerede i 2007 en "crossover" studie hvor seks av ni PS pasienter med Pisa-syndrom hadde god nytte av Botulinum toxin. Alle hadde en L-Dopa responderende parkinsonisme.

I Norge kjenner jeg ikke til at noen har forsøkt behandling med Botulinum toxin ved denne tilstand.

Referanser

1. Bonanni L et al. Botulinum toxin treatment of lateral axial dystonia in Parkinsonism. *Mov Disord* (2007) 22:2097-2103.
2. Doherty KM et al. Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* (2011) 10: 538-549.
3. Cannas A et al. Reversible Pisa syndrome in patients with Parkinson's disease on dopaminergic therapy. *J Neurol* (2009) 256: 390-395.
4. Santarnato A et al. Botulinum toxin type A and a rehabilitation program in the treatment of Pisa syndrome in PD. *J Neurol* (2010) 257: 139-141.



(Efter Gowers, sent 1800-tal)

Hva er camptocormia?

Espen Dietrichs

Professor

Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus

Mange parkinsonister har holdningsendringer, og i noen tilfeller kan disse være svært uttalte. Pasienter med camptocormia tilhører denne gruppen. I løpet av de siste årene har kunnskapen om tilstanden og dens årsaker økt, men mye er fortsatt uavklart.

Gowers gamle tegning av en parkinsonpasient illustrerer innlegget om Pisa-syndromet. Men selv om parkinsonpasienten til Gowers har en liten skjevhet mot siden, er den fremoverbøyde overkroppen enda mer slående. Mange parkinsonpasienter har holdningsendringer med fremoverlutende overkropp, men når det blir en særlig uttalt fleksjonsstilling, omtales dette ofte som camptocormia.

Mange definerer camptocormia som at overkroppen er mer enn 45 grader fremoverbøyd når pasienten står fritt eller går. Fenomenet er ofte knyttet til Parkinsons sykdom, men kan også forekomme ved andre former for parkinsonisme, for eksempel multisystematrofi (MSA). Nå er jo endret kroppsholdning/svekkede posturale reflekser av mange regnet som et fjerde kardinalsymptom ved parkinsonisme, men er det bare slike holdningsendringer som er årsaken til camptocormia?

Oeda og medarbeidere (2013) (1) undersøkte abnorm kroppsholdning hos 216 parkinsonpasienter og fant at både fremoverbøyning av overkroppen, lateral-fleksjon av overkroppen og fremoverbøy av hodet («dropped head») var mye vanligere hos parkinsonister enn hos kontrollen. Samtidig fant de at det ikke var noen skarpe grenseverdier for bøyingsvinkler. De fleste parkinsonpasientene hadde i større eller mindre grad bøyning fremover og/eller til siden. Og de viktigste disponerende faktorene for stor feilstilling var langt kommet Parkinsons sykdom og komorbiditet med spinale/ortopediske forandringer.

Men er det så enkelt? Etter å ha behandlet en del pasienter med camptocormia, er mitt inntrykk snarere at disse pasientene skiller seg langt mer ut fra vanlige parkinsonpasienter enn bare ved å ha litt mer uttalte posturale forover pasienter med mer enn 45 grader fleksjon i hele materialet til Oeda og medarbeidere. Derfor er det langt fra sikkert at deres betraktninger gjelder også for pasienter som oppfyller den vanlige definisjonen av camptocormia. Kanskje deres observasjoner i stedet forteller oss noe om hvor sjelden tilstanden egentlig er, selv om tidligere prevalensstudier har antydnet at så mye som 7-18% av parkinsonistene har camptocormia (2).

Men hvorfor har så noen få pasienter så uttalt fremoverbøyning av overkroppen? Rent logisk tenker vi jo at det enten må være økt muskelaktivitet i muskulaturen på fremre bukvegg som drar overkroppen frem og ned, eller svekket muskulatur i erector spinae-gruppen på ryggsiden som ikke klarer å holde overkroppen oppe. Og begge deler kan sannsynligvis være en forklaring!

Mange camptocormiapasienter har langt kommet Parkinsons sykdom eller MSA med uttalt aksial rigiditet. Mye rigiditet i ventral muskulatur kunne tenkes å dra overkroppen forover. Likevel er nok ikke dette en vanlig årsak til camptocormia. Både Parkinsons sykdom og MSA kan imidlertid være ledsaget av dystoni, og dystoni i bukmuskulaturen kan uten tvil forårsake slik feilstilling. I enkelte tilfeller kan man se muskelkontraksjoner i buken, og pasienten rapporterer smerter i bukmuskulatur. Hos slike pasienter kan botulinumtoksin i bukmuskulaturen gi en symptomatisk bedring, og en del slike pasienter har hatt utmerket effekt av dyp hjernestimulering i indre segment av Globus pallidus (som er det foretrukne målområdet ved dystoni) (3).

Men til tross for at enkelte camptocormiapasienter har en dystoni som kan behandles, har responsen på slik behandling hos mange pasienter vært dårlig. Og i de siste årene er det blitt klart at dystoni er årsaken bare i en mindre andel av tilfellene. Det er gode indikasjoner på at de fleste tilfeller av camptocormia skyldes pareser i ryggmuskulaturen. Wrede et al. (2012) (4) tok muskelbiopsier fra ryggstrekkene hos parkinsonpasienter med camptocormia, og hos aldersmatchede kontrollpasienter post mortem. De fant karakteristiske myopatiske forandringer hos alle parkinsonpasientene med camptocormia, vel forenlig med tap av muskelkraft i ryggen som årsak til camptocormia. Det var også godt samsvar mellom graden av myopatiske forandringer og alvorlighetsgraden av camptocormia. Fordi tilsvarende muskelforandringer også er sett etter eksperimentell tenotomi der innervasjonen av musklene er intakt, foreslår forfatterne at en proprioceptiv dysfunksjon kan være medvirkende årsak til så vel myopati og parese i ryggstrekkene som til aksial rigiditet. Men de eksakte patofysiologiske mekanismene er selvfølgelig fortsatt ukjente.

Selv om de aller fleste tilfeller av camptocormia forekommer sammen med Parkinsons sykdom, kan tilstanden av og til sees ved andre sykdommer. MSA er allerede nevnt. Idiopatisk camptocormia finnes også, og sjeldne tilfeller av camptocormia er også beskrevet ved en rekke andre sykdommer, slik som polymyositt, andre isolerte myopatier, myasthenia gravis og motornevrosykdom. Det er derfor all grunn til å gjøre visse diagnostiske betraktninger når man ser pasienter med camptocormia, ikke minst for å avgjøre om pasienten har en til grunnliggende tilstand som eventuelt kan behandles.

Referanser

1. Oeda T et al. PLoS ONE 2013;8 (9):e73547.
2. Doherty KM et al. Lancet Neurol 2011;10:538-49.
3. Reese R et al. Parkinsonism Related Disord 2014;20:176-9.
4. Wrede A et al. Acta Neuropathol 2012;123:419-32.

Advanced Parkinson's Disease under the Midnight Sun



Tromsø og Sommarøy 13. og 14. juni 2014

For nærmere informasjon og påmelding se

www.advanced-pd.no



**Nasjonal
kompetansetjeneste for
bevegelsesforstyrrelser**

Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB)
Stavanger Universitetssjukehus
Postboks 8100
4068 Stavanger

ISSN 1892-9699 (trykt utg.) ISSN 1891-8786 (online)